

PCT/JP 00/00444

09/890219

28.01.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 17 MAR 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 1月28日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第020523号

出 願 人

Applicant(s):

中外製薬株式会社

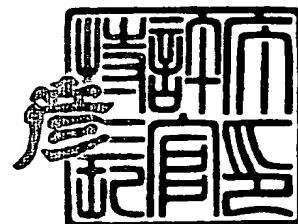
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆



出証番号 出証特2000-3011566

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 P11-2456  
 【提出日】 平成11年 1月29日  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07K 5/00  
 【発明の名称】 ハロゲン置換ベンゼン誘導体

---

【請求項の数】 18

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式  
 会社内

【氏名】 松岡 宏治

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式  
 会社内

【氏名】 佐藤 勉

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【連絡先】 中外製薬株式会社 知的財産部

【電話番号】 03(3273)1139

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046961

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

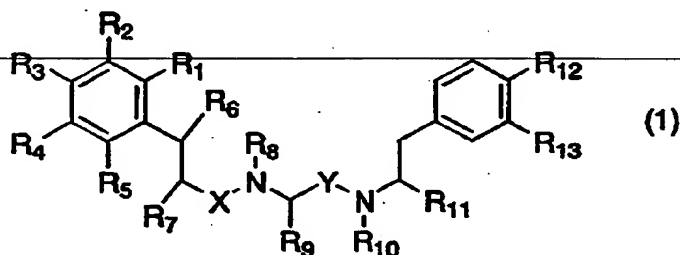
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ハロゲン置換ベンゼン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基を表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つはハロゲン原子である。

$R_6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

$R_7$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

$R_8$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

$R_9$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

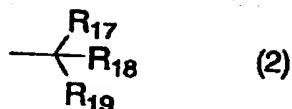
$R_{10}$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

$R_{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$ を表す。

$R_{12}$ は、水酸基、または、 $-\text{OR}_{16}$ を表す。

$R_{13}$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(2)

【化 2】



を表す。

$\text{R}_{14}$  および  $\text{R}_{15}$  は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、もしくは炭素数 3～7 のシクロアルキル基を表し、または  $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$  として、置換していてもよい 3～7 員環のアミンを表す。

$\text{R}_{16}$  は、炭素数 1～4 の直鎖状のアルキル基を表す。

$\text{R}_{17}$  は、水素原子またはメチル基を表す。

$\text{R}_{18}$  および  $\text{R}_{19}$  は、一緒になって、炭素数 3～7 のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。

X は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

Y は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】 一般式 (1) において、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基、である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】 一般式 (1) において、

$\text{R}_3$  が、ハロゲン原子であるか、または、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  が、同一のハロゲン原子である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】 一般式 (1) において、

$\text{R}_3$  が、ハロゲン原子であって、かつ、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  がいずれも水素原子であるか、あるいは、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  が同一のハロゲン原子であって、かつ、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  がいずれも水素原子である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】 一般式 (1) において、

$R_6$  が、水素原子またはメチル基である請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】 一般式 (1) において、

$R_7$  が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基である請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩

【請求項 7】 一般式 (1) において、

$R_8$  が、水素原子またはメチル基である請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】 一般式 (1) において、

$R_9$  が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3, -ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基である請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】 一般式 (1) において、

$R_{10}$  が、水素原子またはメチル基である請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】 一般式 (1) において、

$R_{11}$  が、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、または、ジメチルカルバモイル基である請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】 一般式 (1) において、

$R_{12}$  が、水酸基である請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 12】 一般式 (1) において、

$R_{13}$  が、イソプロピル基、tert-ブチル基 (tBu)、1, 1-ジメチルブ

ロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項13】 一般式(1)において、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基であり； $R_6$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_7$ が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり； $R_8$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_9$ が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり； $R_{10}$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_{11}$ が、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、または、ジメチルカルバモイル基であり； $R_{12}$ が、水酸基であり； $R_{13}$ が、イソプロピル基、tert-ブチル基(tBu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である請求項1に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項14】 Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe(3, 4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、からなる化合物群から選択される請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項15】 請求項1~14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

【請求項16】 請求項1~14のいずれか1項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

【請求項17】 請求項1~14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

【請求項18】 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、ハロゲン置換ベンゼン誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペプチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知られている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告されている (Itoh et al., Scand. J. Gastroenterol., 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Gastroenterology 102, 97-101 (1992))。そのため、モチリンアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤として開発が進められている (Satoh et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 271, 574-579 (1994); Lartey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798 (1995); Drug of the Future, 19, 910-912 (1994))。

【0003】

一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチドの誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J. Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 205, 449-454 (1994); Takanashi et al.,

J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (1995))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医薬品の開発研究において薬理学的なツールとして使用されている。

【0004】

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ (William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

【0005】

また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者が高モチリン血症を示すことが報告されており (Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al., Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、膵炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、ハロゲン置換ベンゼン誘導体を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるハロゲン置換ベンゼン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

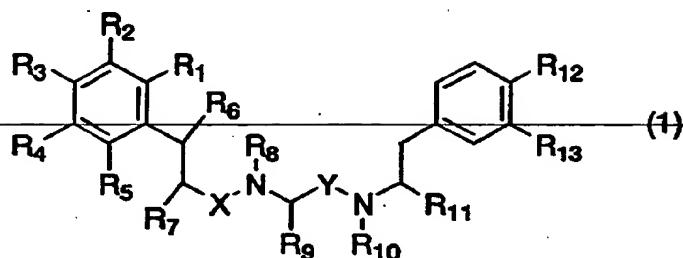


【0008】

すなわち、本発明は、一般式(1)

【0009】

【化3】



【0010】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基を表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つはハロゲン原子である。

【0011】

$R_6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

【0012】

$R_7$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

【0013】

$R_8$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

【0014】

$R_9$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

【0015】

$R_{10}$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

【0016】

$R_{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ を表す。

【0017】

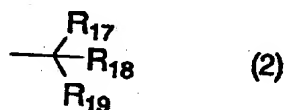
$R_{12}$ は、水酸基、または、 $-\text{OR}_{16}$ を表す。

【0018】

$R_{13}$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(2)

【0019】

【化4】



【0020】

を表す。

【0021】

$R_{14}$ および $R_{15}$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、もしくは炭素数3～7のシクロアルキル基を表し、または $-\text{N}(R_{14})R_{15}$ として、置換していてもよい3～7員環のアミンを表す。

【0022】

$R_{16}$ は、炭素数1～4の直鎖状のアルキル基を表す。

【0023】

$R_{17}$ は、水素原子またはメチル基を表す。

【0024】

$R_{18}$ および $R_{19}$ は、一緒になって、炭素数3～7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。

## 【0025】

Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

## 【0026】

Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する医薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤も提供する。

## 【0027】

一般式(1)で示される化合物の定義において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ における、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、 $R_1 \sim R_5$ のうち、2つ以上がハロゲン原子である場合には、それらのハロゲン原子は同一でも異なってもよいが、同一であることが好ましい。ハロゲン原子の数は1～3個であることが好ましく、1個または2個であることがさらに好ましい。

## 【0028】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ としては、これらのうち、少なくとも1つがハロゲン原子であり、その他は、それぞれ独立して、水素原子または水酸基であることが好ましい。また、 $R_3$ がハロゲン原子であること、あるいは $R_2$ および $R_3$ が同一のハロゲン原子であることが好ましい。

## 【0029】

特に、 $R_3$ がハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子であるか、あるいは、 $R_2$ および $R_3$ が同一のハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子であることが好ましい。

## 【0030】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖

状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましい。

【0 0 3 1】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などが挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

【0 0 3 2】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0 0 3 3】

$R_6$ は、以上のような定義を有するが、 $R_6$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

【0 0 3 4】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0 0 3 5】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などが挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

【0 0 3 6】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0 0 3 7】

$R_7$ における、置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、炭素数 1 ～ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基などが挙げられ、メチル基、エチル基が好ましい。また、上記アミノ基は、1 もしくはそれ以上の同一もし

くは異なった上記の置換基を有していてもよい。

#### 【0038】

$R_7$ における、置換基を有していてもよいアミノ基としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などが好ましく、アミノ基、メチルアミノ基がさらに好ましい。

#### 【0039】

$R_7$ は、以上のような定義を有するが、 $R_7$ としては、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、なかでも水素原子、アミノ基、メチルアミノ基が好ましい。

#### 【0040】

$R_8$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

#### 【0041】

$R_9$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基などが好ましい。

#### 【0042】

$R_9$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、パラ-フルオロフェニル基などの置換もしくは非置換のフェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、などが挙げられ、フェニル基、シクロヘキシル基、ハロゲン原子（なかでもフッ素原子）が好ましい。

#### 【0043】

$R_9$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-

ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

【0044】

R<sub>9</sub>における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

【0045】

R<sub>9</sub>における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、などが挙げられる。また、上記フェニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

【0046】

R<sub>9</sub>における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基が好ましい。

【0047】

R<sub>9</sub>は、以上のような定義を有するが、R<sub>9</sub>としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

【0048】

R<sub>10</sub>としては、水素原子、メチル基が好ましい。

【0049】

R<sub>11</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0050】

R<sub>11</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などの1もしくは2以上の同一もしくは異なった炭

素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、置換していてもよい 3～7 員環のアミノ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチル基などが挙げられる）、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子、などが挙げられ、アミノ基、水酸基が好ましい。また、上記アルキル基は、1 もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

## 【0051】

$R_{11}$  における、置換基を有していてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

## 【0052】

$R_{11}$  における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$  の  $R_{14}$  および  $R_{15}$  における、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

## 【0053】

$R_{11}$  における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$  の  $R_{14}$  および  $R_{15}$  における、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基などが挙げられる）、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、などが挙げられ、水酸基、メトキシ基が好ましい。

## 【0054】

$R_{11}$  における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$  の  $R_{14}$  および  $R_{15}$  における、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-アミノエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、など

が挙げられ、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基が好ましい。

【0 0 5 5】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基が好ましい。

【0 0 5 6】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ における、 $-\text{N}(R_{14})R_{15}$ として、置換されていてもよい3～7員環アミンとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが挙げられ、ピペラジン、モルホリンが好ましい。ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メチル基などが挙げられる。

【0 0 5 7】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ としては、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ヒドロキシメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基が特に好ましい。

【0 0 5 8】

$R_{11}$ は、以上のような定義を有するが、 $R_{11}$ としては、メチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ヒドロキシメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基、が好ましく、メチル基、カルバモイル基が特に好ましい。

【0 0 5 9】

$R_{12}$ における、 $-\text{OR}_{16}$ の $R_{16}$ における、炭素数1～4の直鎖状のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0 0 6 0】

$R_{12}$ としては、水酸基が好ましい。

【0 0 6 1】

$R_{13}$ における、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数3～5の分枝鎖状のアルキル基がさらに好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。



【0062】

$R_{13}$ における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基がさらに好ましい。

【0063】

$R_{13}$ における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、炭素数3～5の分枝鎖状のアルキニル基がさらに好ましい。

【0064】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{17}$ としては、メチル基が好ましい。

【0065】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{18}$ および $R_{19}$ が一緒になって形成する炭素数3～7のシクロアルキル基としては、炭素数3～5のシクロアルキル基が好ましい。

【0066】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{18}$ および $R_{19}$ が一緒になって形成する炭素数3～7のシクロアルケニル基としては、炭素数3～5のシクロアルケニル基が好ましい。

【0067】

$R_{13}$ は、以上のような定義を有するが、 $R_{13}$ としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチル-2-プロペニル基が好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

【0068】

Xは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

【0069】

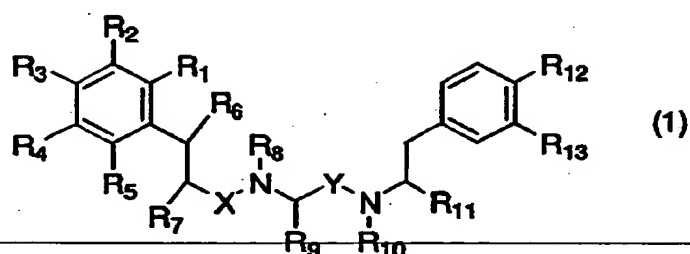
Yは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

【0070】

一般式(1)

【0071】

【化5】



【0072】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $X$ および $Y$ は、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物としては、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基であり； $R_6$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_7$ が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり； $R_8$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_9$ が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3, -ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり； $R_{10}$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_{11}$ が、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、または、ジメチルカルバモイル基であり； $R_{12}$ が、水酸基であり； $R_{13}$ が、イソプロピル基、*tert*-ブチル基 (*tBu*)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である化合物が好ましく、また、 $\text{Phe}(4\text{-F})\text{-N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3\text{-tBu})\text{-NH}_2$ 、 $\text{Phe}(4\text{-Cl})\text{-N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3\text{-tBu})\text{-NH}_2$ 、 $\text{Phe}(3, 4\text{-F}_2)\text{-N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3\text{-tBu})\text{-NH}_2$ がさらに好ましく、 $\text{Phe}(4\text{-F})\text{-N-Me-Val-N-Me-Tyr}(3\text{-tBu})\text{-NH}_2$ が特に好ましい。

【0073】

塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、磷酸など

の無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

【0074】

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

【0075】

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

【0076】

以下、本発明を具体的に説明するが、ペプチドを構成するアミノ酸、保護基により保護されたアミノ酸、保護基、および試薬を下記の略号で表記する。

Val: バリン、Phe: フェニルアラニン、Tyr: チロシン、Z: ベンジルオキシカルボニル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、CMPI: 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、PyCIU: クロロ-N, N, N', N'-ビス(テトラメチレン)ホルムアミジニウム ヘキサフルオロフォスフェート、DIC: N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物、NMM: N-メチルモルホリン、TEA: トリエチルアミン、DIEA: ジイソプロピルエチルアミン、TFA: トリフルオロ酢酸、THF: テトラヒドロフラン、DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

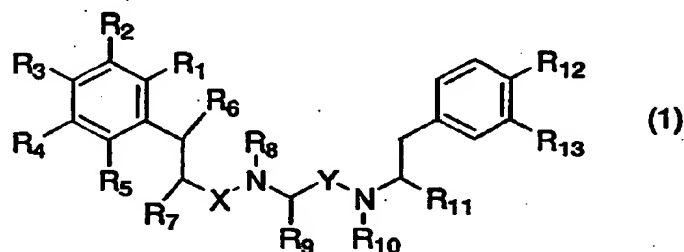
【0077】

【発明の実施の形態】

一般式(1)

【0078】

【化6】

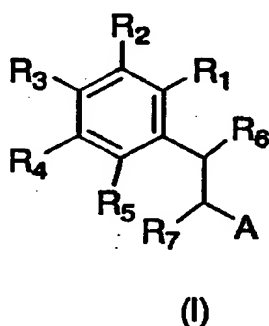


【0079】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $X$ および $Y$ は、それぞれ、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、基本的に、結合形成反応に關与する官能基以外の官能基が必要に応じ保護された、下式で示される化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)

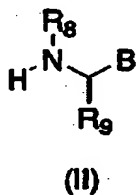
【0080】

【化7】



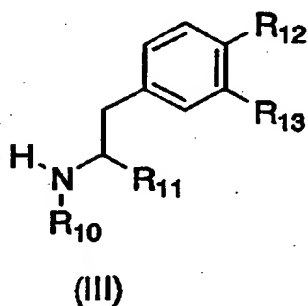
【0081】

【化8】



【0082】

【化9】



【0083】

を結合させて製造することができる。ここで、化合物(I)～(III)につい

ての式中のAおよびBは、カルボキシ基、ホルミル基、ハロメチレン基（ここで、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれかである）、スルホニルオキシメチレン基（ここで、スルホニル基としては、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基などが挙げられる）などの、アミノ基と反応して結合を形成できる官能基を表す。 $R_1 \sim R_{10}$ および $R_{12}$ 、 $R_{13}$ はそれぞれ前記と同じ意味を表すが、それらが、アミノ基、水酸基、カルボキシ基などの反応性官能基である場合は、必要に応じ通常用いられる適切な保護基により保護されている。 $R_{11}$ は、前記と同じ意味を表すか、あるいは、前記と同じ意味を表すものへ変換可能な官能基を表す。

## 【0084】

先に化合物（II）と化合物（III）を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、化合物（I）を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することができるし、もしくは、先に化合物（I）と化合物（II）を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、化合物（III）を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することもできる。

## 【0085】

本発明の化合物の製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニュアル操作で行うこともできる。

## 【0086】

本発明の化合物の製造に使用するアミノ酸は、ほとんどが市販されおり容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば、Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、アミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法、または $\gamma$ - $\alpha$ -ホスホノグリシン トリメチルエステル法などにより製造することができる。

## 【0087】

化合物（I）は、アミノ基や水酸基などの官能基が存在する場合はそれらが保護されたカルボン酸（Aが $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、アルデヒド（Aが $-\text{CHO}$ ）、アルキルハライド（Aが $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ）、スルホナート（Aが $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2\text{R}$

）、などであり、化合物（II）のアミノ基と反応させて結合を形成させることができる。

【0088】

化合物（II）は、ほとんどの場合、 $\alpha$ -アミノ酸から導くことができる誘導体であり、Bはカルボキシル基（ $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、ホルミル基（ $-\text{CHO}$ ）、ハロメチル基（ $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ）、スルホニルオキシメチル基（ $\text{RSO}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ ）、などである。アミノ基は化合物（I）のAと反応して結合を形成し、Bは化合物（III）のアミノ基と反応して結合を形成する。

【0089】

化合物（III）は、エチルアミン誘導体であり、大抵の場合、アミノ酸から誘導することができる。化合物（III）のアミノ基は化合物（II）のBと反応して結合を形成する。

【0090】

AもしくはBがカルボキシル基の場合は、ペプチド合成においてよく知られた方法、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（BOP）を用いる方法、PyClUを用いる方法、ブロモ トリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（PyBroP）を用いる方法、クロロ トリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（PyClOp）を用いる方法、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（HATU）を用いる方法、DICを用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド（WSC I）を用いる方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）を用いる方法、CMPIを用いる方法、2-ブロモ-1-メチルピリジニウム ヨージド（BMPI）を用いる方法、それぞれこれらの試薬とHOBTもしくはN-ヒドロキシスクシンイミド（HONSu）とを組み合わせ用いる方法、イソブチルクロロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、カルボキシル基をペンタフルオロフェニルエステル（OPfp）とする方法、カルボキシル基をp-ニトロフェニルエステル（O

Np) とする方法、カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドエステル (OSu) とする方法、それぞれこれらとHOBtとを組み合わせる方法、などにより活性化させてアミノ基と縮合させることができる。なお、必要に応じ、TEA、DIEA、NMM、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。

#### 【0091】

AもしくはBがホルミル基の場合は、アミノ基との通常の還元的結合形成反応により、ハロメチレン基もしくはスルホニルオキシメチレン基の場合は、アミノ基による置換反応により、結合を形成させることができる。

#### 【0092】

また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製造することもできる。

#### 【0093】

##### 【実施例】

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0094】

また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。表A-1 およびA-2 に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

【0095】

【表1】

表 A - 1

実施例番号	構造式または化学名
1	Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2	Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3	Phe(3,4-F <sub>2</sub> )-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4	Phe(3-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5	Phe(2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>



【0096】

【表2】

表 A-2

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

【0097】

なお、以下の実施例における質量スペクトル (E I-MS) は、島津 GCMS-QP5050A または 島津 GCMS-QP1000 を用いて測定した。

【0098】

NMR は、JEOL JNM-EX-270 (270MHz) を用いて測定し

た。

【0099】

# 実施例1

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

## (1) Tyr (3-tBu) -OMe の合成

Tyr-OMe · HCl 500 g (2.16 mol) の酢酸tert-ブチル4500 ml 溶液に、70% HClO<sub>4</sub> 278 ml (3.24 mol) を加え、室温にて4.5日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを酢酸エチルに溶解後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注入し攪拌した。有機層をとり、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテル950 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、Tyr (3-tBu) -OMe 242 g (45%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.83 (1H, dd, J=13.7, 7.4 Hz)、3.02 (1H, dd, J=13.7, 5.1 Hz)、3.70 (1H, dd, J=7.4, 5.1 Hz)、3.73 (3H, s)、6.55 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85 (1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz)、7.04 (1H, d, J=1.7 Hz)

## (2) Z-Tyr (3-t-Bu) -OMe の合成

Tyr (3-tBu) -OMe 41.4 g (0.165 mol) の1,4-ジオキサン 170 ml、H<sub>2</sub>O 170 ml 溶液に、氷冷下、炭酸ナトリウム 26.2 g (0.247 mol) を加えた後、Z-Cl 24.7 ml (0.173 mol) を25分かけて加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶を濾取し、n-ヘキサンで洗浄、乾燥し、Z-Tyr (3-t-Bu) -OMe 54.7 g (86%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (9H, s)、3.04 (2H, brd, J=5.6 Hz)、3.72 (3H, s)、4.57-4.68 (1H, m)

、4.97 (1H, brs)、5.10 (2H, s)、5.20 (1H, brd,  $J=7.9$  Hz)、6.55 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.78 (1H, dd,  $J=7.9, 2.0$  Hz)、6.95 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)、7.26-7.41 (5H, m)

(3) Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OMe の合成

Z-Tyr (3-tBu) -OMe 1.0 g (2.60 mmol)、ベンジ  
ルブロミド 0.56 ml (4.68 mmol)、および炭酸カリウム 1.0  
8 g (7.79 mmol) のDMSO 5 ml 溶液を、終夜攪拌した。飽和塩化  
アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和  
食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留  
去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢  
酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) に付し、Z-Phe (3-tBu-4-ベン  
ジルオキシ) -OMe 1.44 g (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.36 (9H, s)、3.05 (2H, d,  $J=5.6$  Hz)、3.71 (3H, s)、4.60-4.68 (1H, m)、5.  
.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.24 (1H, brd,  $J=8$   
.3 Hz)、6.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、6.88 (1H, dd,  
 $J=8.5, 1.8$  Hz)、7.00 (1H, d,  $J=1.8$  Hz)、7.27  
-7.50 (10H, m)

(4) Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -NH<sub>2</sub> の  
合成

Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OMe 1.44 g (2.  
60 mmol) の1, 4-ジオキサン 30 ml 溶液に、2N水酸化ナトリウム  
水溶液 3 ml を加え、2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、  
水層に希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、粗Z-Phe (3-tBu-4-ベ  
ンジルオキシ) -OH 1.35 g を得た。

この粗Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 1.35 g の  
THF 7 ml 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル 1.3 ml (20.8 mmol

)を加えた後、水素化ナトリウム (60% in oil) 312 mg (7.8 mmol) をゆっくり加え、室温にて21時間攪拌した。水を加えた後、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.60 g を得た。

この粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OH 1.60 g の THF 25 ml 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 0.27 ml ((2.86 mmol) および NMM 0.31 ml (2.86 mmol) を順次加えた。15分間攪拌した後、反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに15分間攪拌し、室温にて放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) に付し、Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH<sub>2</sub> 1.08 g (88%, 3工程) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37 (9H, s)、2.87 (3H, s)、2.86-2.99 (1H, m)、3.21-3.35 (1H, m)、4.73-4.95 (1H, m)、5.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.67, 5.83 and 6.13 (3/2H, br s)、6.78-7.47 (27/2H, m)

#### (5) N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH<sub>2</sub> 1.08 g (2.28 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.55 g (96%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.40 (9H, s)、2.31 (3H, s)、2.63 (1H, dd, J=14.7, 10.7 Hz)、3.10-3.19 (

(2H, m)、5.24 (1H, brs)、5.38 (1H, brs)、6.63 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.91 (1H, dd,  $J=7.9, 1.8$  Hz)、7.05 (1H, brs)、7.10 (1H, d,  $J=1.8$  Hz)

(6) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-OH 700 mg (2.64 mmol)、N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.55 g (2.20 mmol)、およびCMPI 674 mg (2.64 mmol)のTHF 22 ml溶液に、氷冷下、TEA 0.61 mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=3：2）に付し、Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.98 g (90%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (four rotamers)  $\delta$  0.07, 0.32, 0.63, 0.74, 0.79, 0.81, 0.84 and 0.89 (6H, d,  $J=6.3-6.6$  Hz)、1.30, 1.33, 1.37 and 1.39 (9H, s)、2.13-2.33 (1H, m)、2.34, 2.41, 2.78, 2.87 and 2.98 (6H, s)、2.79-3.22 (2H, m)、4.40 and 4.32 (1H, d,  $J=10.6$ )、4.60-5.43 (5H, m)、5.96 (1H, brs)、6.23-7.12 (3H, m)、7.26-7.47 (5H, m)

(7) N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.98 g (1.97 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.10 gのメタノール 20 ml混合物を室温下、水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.71 g (99%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.35, 0.71, 0.92 and 0.96 (6H, d, J=6.9 Hz)、1.36 and 1.37 (9H, s)、1.73-1.81 and 2.03-2.17 ((1H, m)、1.74 and 2.23 (3H, s)、2.64 (1H, d, J=9.2 Hz)、2.90-3.04 (1H, m)、2.93 and 3.00 (3H, s)、3.19 and 4.60 (1H, dd, J=14.7, 5.8 and 10.7, 3.8 Hz)、5.29, 5.32 and 6.06 (2H, brs)、5.59 (1H, dd, J=10.4, 5.8 Hz)、6.54 and 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.79 and 6.93 (1H, dd, J=7.9, 2.0 and 1.7 Hz)、7.01 and 7.07 (1H, d, J=2.0 and 1.7 Hz)、8.10 (1H, brs)

(8) Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe (4-F) -OH 1.09 g (3.44 mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.04 g (2.87 mmol)、およびCMPI 878 mg (3.44 mmol) のTHF 30 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.96 ml (6.88 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.73 g (91%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.57, 0.73, 0.75 and 0.90 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz)、1.33 and 1.39 (9H, s)、2.18-3.43 (5H, m)、2.40 and 3.03 (3H, s)、2.74 and 3.01 (3H, s)、4.62-5.49 (7H, m)、5.95 (1H, brs)、6.44 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.57-7.35 (12H, m)

(9) Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 1.73 g (2.61 mmol)、10%パラジウム炭素 340 mgのメタノール 50 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、17時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 1.25 g (91%)を得た。

EI-MS: 528 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers) δ 0.50, 0.76, 0.79 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.34 and 1.39 (9H, s)、2.19-2.95 (5H, m)、2.50 and 3.03 (3H, s)、2.81 and 3.02 (3H, s)、3.17 and 3.34 (1H, dd, J=15.2, 5.9 and 13.9, 6.9 Hz)、3.66 and 3.84 (1H, dd, J=8.9, 4.6 and 8.6, 4.6 Hz)、4.91 and 5.07 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.07, 5.19, 5.30, 5.98 and 6.64 (2H, brs)、5.49 (1H, dd, J=10.6, 5.9 Hz)、6.35 and 6.62 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.74 (2/3 1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz)、6.95-7.11 (19/3 H, m)

[0100]

## 実施例2

Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

(1) Boc-Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (4-Cl)-OH 354 mg (1.18 mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.33 g (0.908 mmol)、およびCMP1 301 mg (1.18 mmol) のTHF 8 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.38 ml (2.72 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40：1：0.05）に付し、Boc-Phe (4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.45 g (77%) を得た。

(2) Phe (4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Boc-Phe (4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.45 g (0.697 mmol) の塩化メチレン 4 ml 溶液に、TFA 3 ml を加え、20 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さに飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=30：1：0.1）に付し、Phe (4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 355 mg (93%) を得た。

EI-MS: 544 and 546 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers) δ 0.49, 0.75, 0.78 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.34 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.92 (5H, m)、2.50 and 3.04 (3H, s)、2.80 and 3.01 (3H, s)、3.13 and 3.33 (1H, dd, J=15.2, 5.9 and 13.9, 6.9 Hz)、3.67 and 3.85 (1H, dd, J=8.9, 5.0 and 8.6, 5.0 Hz)、4.90 and 5.06 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.33, 5.41, 5.99 and 6.6



1 ((2H, brs)、5.49 (1H, dd,  $J=10.6, 5.9$  Hz)、  
6.37 and 6.63 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.72 and  
6.98 (1H, dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz)、7.07-7.10 (3  
H, m)、7.25-7.31 (2H, m)

【0101】

### 実施例3

Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)  
)-NH<sub>2</sub>

(1) Fmoc-Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Fmoc-Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -OH 500mg (1.18mmol)、  
N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.33g (  
0.908mmol)、およびCMPI 301mg (1.18mmol)のT  
HF 8ml溶液に、氷冷下、TEA 0.38ml (2.72mmol)を加  
え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した  
後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホ  
ルム:メタノール:アンモニア水=60:1:0.05)に付し、Fmoc-P  
he (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -  
NH<sub>2</sub> 0.56g (80%)を得た。

(2) Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-  
tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Fmoc-Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (  
3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.55g (0.715mmol)の塩化メチレン 5  
ml溶液に、ジエチルアミン 5mlを加え、4時間攪拌した後、減圧下に溶媒  
を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒  
クロロホルム:メタノール:アンモニア水=60:1:0.1)に付し、Phe  
(3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>  
381mg (97%)を得た。

EI-MS : 546 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ) : (two rotamers)  $\delta$  0.51, 0.74, 0.79 and 0.93 (6H, d,  $J=6.3-6.9$  Hz)、1.33 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.93 (5H, m)、2.51 and 3.03 (3H, s)、2.83 and 3.01 (3H, s)、3.17 and 3.33 (1H, dd,  $J=14.8, 5.9$  and 13.9, 6.6 Hz)、3.66 and 3.84 (1H, dd,  $J=8.4, 5.0$  and 8.6, 4.3 Hz)、4.88 and 5.07 (1H, d,  $J=10.6$  Hz)、5.41、5.9 (1H, brs)、5.41-5.51 (1H, m)、6.43 and 6.64 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.75 (2/5H, dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz)、6.84-7.16 ((28/5H, m)

【0102】

#### 実施例4

Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

(1) Boc-Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (3-F) -OH 0.20g (0.706mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.21g (0.578mmol)、およびCMPI 0.20g (0.783mmol)のTHF 6ml溶液に、氷冷下、TEA 0.30ml (2.15mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 60 : 1 : 0.05) に付し、Boc-Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.33g (91%)を得た。

(2) Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu

) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 0.33 g (0.525 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、TFA 1.5 ml を加え、15 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=40:1:0.1) に付し、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 241 mg (87%) を得た。

EI-MS: 528 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (two rotamers) δ 0.51, 0.73, 0.78 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz), 1.33 and 1.38 (9H, s), 2.10-2.96 (5H, m), 2.46 and 3.03 (3H, s), 2.78 and 3.01 (3H, s), 3.16 and 3.35 (1H, dd, J=14.8, 5.9 and 13.9, 6.6 Hz), 3.70 and 3.90 (1H, dd, J=8.3, 5.6 and 8.6, 5.0 Hz), 4.89 and 5.06 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.42, 5.99 (1H, brs), 5.43-5.52 (1H, m), 6.41 and 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.72 (2/5H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 6.83-6.99 ((18/5H, m), 7.10 (2/5H, d, J=1.7 Hz), 7.22-7.33 (1H, m)

【0103】

実施例 5

Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>

(1) Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (2-F) -OH 0.20 g (0.706 mmol)、N-

Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.21 g (0.578 mmol)、および CMP I 0.20 g (0.783 mmol) の THF 6 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.30 ml (2.15 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 60 : 1 : 0.05) に付し、Boc-Phe (2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.33 g (91%) を得た。

(2) Phe (2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Boc-Phe (2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.33 g (0.525 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、TFA 1.5 ml を加え、15 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 40 : 1 : 0.1) に付し、Phe (2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 235 mg (85%) を得た。

EI-MS: 528 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers) δ 0.45, 0.71, 0.79 and 0.93 (6H, d, J=5.9-6.6 Hz)、1.31 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.89 (5H, m)、2.47 and 3.06 (3H, s)、2.76 and 3.01 (3H, s)、3.14 and 3.34 (1H, dd, J=14.3, 5.9 and 13.9, 6.6 Hz)、3.79 and 3.95 (1H, dd, J=8.4, 5.0 and 8.6, 4.3 Hz)、4.88 and 5.06 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.37、5.99 (1H, brs)、5.41-5.51 (1H, m)、6.43 (3/5H, d, J=7.9 Hz)、6.5

6 (2/5H, brs)、6.60-6.71 (1H, m)、6.92-7.29 (6H, m)

【0104】

#### 試験例 1

##### モチリン受容体結合試験

モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Vantrappen et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50mM Tris 溶液中で homogenize して蛋白液とした。蛋白液を  $^{125}\text{I}$ モチリン 25pM と共にインキュベートした後に、蛋白に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に何も添加しなかった際の放射活性と、大過剰のモチリン ( $10^{-7}\text{M}$ ) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を 50% に減少させる濃度 ( $\text{IC}_{50}$ , nM) で表した。結果を表 B-1 に示す。

【0105】

#### 試験例 2

##### ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本 ( $5 \times 15\text{mm}$ ) を、 $28^{\circ}\text{C}$  に加温した Krebs 溶液を満した恒温槽 (organ bath 10ml) 中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス ( $95\%\text{O}_2$ 、 $5\%\text{CO}_2$ ) を Krebs 溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、isotonic transducer (ME-3407、ME Commercial、Tokyo、Japan) を介して等張性 (負荷 1g) に記録した。収縮の程度はアセチルコリン  $10^{-4}\text{M}$  の濃度による収縮を 100% として、それに対する割合で示した。薬物の活性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、 $\text{pA}_2$  値として計算した。結果を表 B-1 に示す。

【0 1 0 6】

【表 3】

表 B - 1

実施例番号	モチリン受容体結合試験	収縮抑制試験
	IC <sub>50</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>
1	0. 8 9	8. 8

【0 1 0 7】

【発明の効果】

本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性腸症候群治療薬等の医薬として有用である。

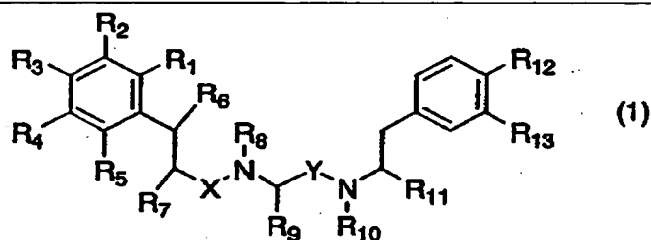
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用なハロゲン置換ベンゼン誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式(1)

【化10】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子などを表し、少なくとも一つはハロゲン原子である。 $R_6$ はアルキル基など、 $R_7$ はアミノ基など、 $R_8$ はメチル基など、 $R_9$ はアルキル基など、 $R_{10}$ はメチル基など、 $R_{11}$ はアルキル基など、 $R_{12}$ は水酸基などを表す。 $R_{13}$ は、アルキル基など、 $X$ はカルボニル基など、 $Y$ は、カルボニル基などを表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【効果】 上記一般式(1)で示される化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、医薬として有用である。

【選択図】 なし

特平11-020523

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第020523号
受付番号	59900072713
書類名	特許願
担当官	林本 光世 2305
作成日	平成11年 3月16日

---

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成11年 1月28日



出願人履歴情報

識別番号

[000003311]

---

1. 変更年月日 1990年 9月 5日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名 中外製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**